



RAN 4008/38

287586

P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION TERAPEUTICA", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE, S.A., domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a composiciones terapéuticas y a un procedimiento para prepararlas. Más particularmente, este invento se refiere a composiciones terapéuticas que contienen clordiazepóxido y tetranitrato de pentanitritol y al procedimiento para prepararlas.

Estas composiciones son útiles en el tratamiento de la angina de pecho. Hasta ahora, la nitroglicerina era el medicamento de elección para eliminar o reducir el número



287586

y la extensión de los ataques de angina. Sin embargo, una desventaja de la terapéutica con nitroglicerina radica en la breve duración de la acción de esta sustancia. Se han empleado otros medicamentos de acción más duradera, como el

5. tetranitrato de pentaeritritol, pero estos medicamentos son menos activos en el tratamiento de la angina de pecho que la nitroglicerina.

Se ha descubierto que el clorodiazepóxido, cuando se usa en combinación con el tetranitrato de pentaeritritol,

10. refuerza manifiestamente la actividad del tetranitrato de pentaeritritol para reducir el número y la extensión de los ataques de angina. Esto es sorprendente porque el clorodiazepóxido solo no produce efectos conocidos sobre el corazón.

El método para tratar a un ser humano afecto de

15. angina de pecho comprende el administrarle una composición que contenga clorodiazepóxido (4-óxido de 7-cloro-2-metilamino-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina), o una sal suya de adición de ácido con un ácido farmacéuticamente aceptable, y tetranitrato de pentaeritritol.

Las sales del clorodiazepóxido que pueden emplearse, hechas por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, incluyen las sales de ácido mineral, por ejemplo el clorhidrato, el bromhidrato, el yodhidrato, el sulfato, el nitrato, el fosfato, etc., y las sales de ácido orgánico, como los

20. arilsulfonatos, por ejemplo los sulfonatos de benceno y tolueno, el citrato, el tartrato, el acetato, el lactato, etc.; se prefieren la sal clorhidrato o la base.

25.



1963

287586

- Las composiciones de este invento se preparan mezclando entre si los dos componentes activos y, si se quiere, cuadyuvantes farmacéuticos y confeccionando con la mezcla resultante formas de dosificación apropiadas. Las composiciones aptas para administración oral son las formas farmacéuticas conocidas para esa administración, por ejemplo pastillas comprimidas o forradas, cápsulas, suspensión oleosa, y los cuadyuvantes farmacéuticos utilizados en la producción de esas formulaciones son los de conocimiento común en el arte farmacéutico, así como también los medios de formulación. Las composiciones orales apropiadas incluyen las cápsulas y las tabletas en que los ingredientes activos están mezclados con cargas inertes, por ejemplo fosfato dicálcico o lactosa en presencia de agentes desintegrantes, por ejemplo almidón de maiz, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato cálcico o talco. Las suspensiones oleosas para uso oral pueden formularse en un aceite vegetal apropiado, por ejemplo aceite de cacahuete, y pueden contener agentes edulcorantes y preservadores apropiados.
- Los ingredientes activos de este invento pueden usarse también en forma de supositorios rectales si se mezclan estos ingredientes con material coadyuvante para supositorios, por ejemplo ésteres de ácido graso y glicerina o glicoles, como la manteca de cacao, el monoestearato de propilenglicol, etc., por técnicas bien conocidas en la especialidad.



287586

- La proporción de los ingredientes activos puede variar en amplia escala, por ejemplo desde alrededor de 0,4 hasta alrededor de 30, y de preferencia desde alrededor de 1 hasta alrededor de 6, partes en peso de tetranitrato de
5. pentaeritritol por parte en peso de clorodiazoeóxido. Una dosificación típica para adultos de los ingredientes activos es la que abarca desde unos 2 mg hasta unos 25 mg, y de preferencia desde unos 5 mg hasta unos 10 mg, de clorodiazoeóxido y desde unos 10 mg hasta unos 60 mg, y de preferencia desde unos 10 mg hasta unos 30 mg, de tetranitrato de pentaeritritol. Por ejemplo, se administra al paciente tres o cuatro veces al día una cápsula de cáscara dura que contenga como ingredientes activos 5 mg de clorhidrato de clorodiazoeóxido y 20 mg de tetranitrato de pentaeritritol.
  15. Desde luego, cabe emplear dosis menores para los pacientes ancianos o debilitados. Las proporciones aquí indicadas no son críticas, y cabe emplear dosificaciones fuera de estos límites.

- Los ejemplos que siguen se exponen con objeto de
20. ilustrar el invento, pero sin limitarlo.



287586

EJEMPLO 1.

Se forma una pastilla a base de los ingredientes siguientes:

5.	<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/PASTILLA</u>
	Clordiazepóxido	5,0
	Tetranitato de pentaeritritol <sup>+</sup>	20,0
	Lactosa	72,0
	Almidón de maiz	38,0
10.	Estearato cálcico	2,0

15. El clordiazepóxido, el tetranitato de penta-  
ertirtiol, la lactosa y la mitad del almidón de trigo se  
combinan en una mezcladora Pony y se granulan junto con  
una pasta de almidón de maiz hacha con la otra mitad del  
almidón de maiz y alrededor de 0,11 cc de agua. Luego se  
seca la granulación, se añade y se mezcla con ella el  
estearato cálcico y se comprime en pastillas la mezcla  
resultante empleando una máquina para hacer comprimidos.

20. Luego se forran las pastillas con una envoltura  
de azúcar de la manera corriente, aplicando primeramente  
una barrera de solución de goma laca en alcohol y luego la  
envoltura de azúcar. Como alternativa, cabe usar las  
pastillas sin la envoltura de azúcar.

25.



30

287586

+ (Se usan 58,0 mg de una mezcla de tetranitato de pentaeritritol que contiene 35% de tetranitato de pentaeritritol y 65% de una base de arcilla inactiva, expendida por la Atlas Chemical Company con la designación SDM-35.)

5.

EJEMPLO 2.

Se compone una cápsula de cáscara dura a base de los ingredientes siguientes:

10.	<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/CAPSULA</u>
	Clorhidrato de clordiazepóxido	10
	Tetranitato de pentaeritritol <sup>+</sup>	20
	Fosfato dicálcico USP	60
15.	Talco	7
	Estearato de magnesio	3

Se combinan entre si los ingredientes anteriores en una mezcladora Pony y la mezcla resultante se incluye en una cápsula de cáscara dura por medio de una máquina corriente para llenar cápsulas.

20.

+ (Se usan 58,0 mg de una mezcla de tetranitato de pentaeritritol que contiene 35% de tetranitato de pentaeritritol y 65% de una base de arcilla inactiva, expendida por la Atlas Chemical Company con la designación SDM-35).

25.



287586

EJEMPLO 3.

Se forma un supositorio con los ingredientes siguientes:

5.	<u>INGREDIENTES</u>	<u>mg/SUPOSITORIO</u>
	Clorhidrato de clordiazoepóxido	25
	Tetranitato de pentaeritritol	30 (84 mg de 35% de tetranitato de pentaeritritol en una base de arcilla)
10.	Cera carnauba	20
	Base grasa <sup>++</sup>	1,520.

15. Los ingredientes anteriores se mezclan entre sí fundiendo primeramente la cera carnauba y la base grasa a 85°C, agitando bien esta mezcla y dejándola enfriar hasta 45°C. Luego se añaden los polvos de clorhidrato de clordiazoepóxido y de tetranitato de pentaeritritol, se agita bien la mezcla resultante y se la vierte en un molde enfriado.

20. A continuación se envuelve el supositorio endurecido con una hoja de papel de aluminio para protegerlo de la humedad.

25. <sup>++</sup> La base grasa empleada se conoce comercialmente con el nombre de Wecobee M y es un glicérido de los ácidos grasos de coco.

30 A



- 8 -

287586

Los expertos en la especialidad podrán introducir variaciones en el procedimiento y en las composiciones de este invento sin que ello implique salirse de los límites ni del espíritu del mismo.



287586

N O T A

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente estadounidense nº 191,429 depositada el 12 de Mayo de 1.962.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de una composición terapéutica, caracterizado por comprender la mezcla entre sí de clordiazepóxido, o de una sal suya aceptable en farmacia, y tetranitrato de pentaeritritol, más, si se quiere, coadyuvantes farmacéuticos, y la confección de formas de dosificación apropiadas con las mezclas resultantes.
10. 2. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, caracterizado por comprender la mezcla entre sí de 0,4 aproximadamente a 30 partes en peso aproximadamente de tetranitrato de pentaeritritol y 1 parte en peso de clordiazepóxido.
15. 3. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, caracterizado por comprender la mezcla entre sí de 1 aproximadamente a 6 aproximadamente partes en peso de tetranitrato de pentaeritritol y 1 parte en peso de clordiazepóxido.
- 20.

30 ABR



287586

4. Un procedimiento según se define en la reivindicación 1, 2 o 3, caracterizado por usarse como material de partida el clorhidrato de clordiazepóxido.

5. Un procedimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por comprender la mezcla de clordiazepóxido, o de una sal suya, y tetranitrato de pentaeritritol junto con un material coadyuvante farmacéutico, sólido y la confección, con la mezcla resultante, de formas moldeadas de dosificación unitaria para administración oral, con el fin de obtener una composición terapéutica de administración interna.

6. Un procedimiento según se define en la reivindicación 5, caracterizado por comprender la mezcla de clorhidrato de clordiazepóxido y de tetranitrato de pentaeritritol junto con material coadyuvante farmacéutico, sólido, y la inclusión de la mezcla en cápsulas de cáscara dura que contengan unos 5 mg de clorhidrato de clordiazepóxido y unos 20 mg de tetranitrato de pentaeritritol.

7. Un procedimiento según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por comprender la mezcla de clordiazepóxido, o de una sal suya, tetranitrato de pentaeritritol y material coadyuvante para supositorios rectales, y la confección, con la mezcla resultante, de formas moldeadas de dosificación en unidades de supositorios rectales, con el fin de obtener una composición terapéutica



1963

287586

para administración interna.

8. Un procedimiento para la preparación de una composición terapéutica.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de once hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 30 de Abril de 1.963

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

p. a.

JANIE ISEPN MIRALLES

P.P.